

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)

2.1.1 Morfologi

Jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) termasuk dalam suku Ranunculaceae. Tanaman jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) tumbuh di sekitar kawasan Mediterania, Asia Barat, India, Pakistan, Bangladesh, Afrika Timur dan Eropa Tengah. Di India tumbuhan ini digunakan sebagai obat dan bumbu. Menurut Vonderman, jintan hitam didatangkan ke Indonesia dari Bombay (Junaedi dan Yulianti, 2006).

Jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) dikenal dengan berbagai nama, yaitu : *Black Cumin* atau *Fitch* (dari kitab Injil), *Black Seed* atau *Love in the Mist* atau *Black Caraway Seed* atau *Habbatul Baraka* (Inggris dan Amerika Serikat), *Kalonji*, *Azmut*, *Gurat*, *Aof* dan *Aosetta* (Urdu, Hindi, Srilangka), *Syuniz* atau *Shonaiz*, *Al-Habbah Al-Sawda*, *Habbet El-Baraka* dan *Khondria* (Persia dan Pakistan) (Hendrik, 2009).

Jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) merupakan tanaman herba tegak dengan tinggi mencapai 70 cm. Batang memiliki banyak percabangan. Susunan daun berseling, mempunyai tangkai daun yang kuat dan berbulu halus. Umumnya daun berwarna hijau dan kadang-kadang berubah menjadi cokelat kemerahan (gambar 2.1) (Sugiarto dan Putera, 2008).



Gambar 2.1 Morfologi Tanaman Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)
(Junaedi dan Yulianti, 2006)

Jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) memiliki bunga yang menarik berwarna biru pucat atau putih (Budipranoto, 2009). Kelopak bunga ada lima, berbentuk bulat telur, ujung agak meruncing sampai agak tumpul, serta pangkal mengecil membentuk sudut yang pendek besar. Mahkota bunga umumnya ada delapan dengan bentuk agak memanjang, lebih kecil daripada kelopak bunga, serta berbulu jarang dan pendek (gambar 2.2) (Junaedi dan Yulianti, 2006).



Gambar 2.2 Bunga Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)
(Anonymous, 2009)

Buah jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) berbentuk buncung, keras seperti buah buni, mengembung, berisi 3-7 unit folikel yang masing-masing berisi banyak biji (Budipranoto, 2009). Bagian tanaman yang biasa dimanfaatkan adalah bijinya. Biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) kecil dan pendek, berwarna hitam, berbentuk trigonal, berkelenjar dan tampak seperti batu api jika diamati dengan mikroskop (gambar 2.3) (Junaedi dan Yulianti, 2006).



Gambar 2.3 Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)
(Anonymous, 2009)

2.1.2 Sistematika Tumbuhan Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)

Sistematika jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) menurut Tjitrosoepomo (2007) adalah sebagai berikut :

Division	Magnoliophyta
Class	Magnoliopsida
Order	Ranunculales
Family	Ranunculaceae
Genus	<i>Nigella</i>
Species	<i>Nigella sativa</i> Linn.

Nigella sativa Linn. merupakan salah satu spesies dari genus *Nigella* yang memiliki kurang lebih 14 spesies tanaman, diantaranya adalah: *Nigella arvensis*, *Nigella ciliaris*, *Nigella damascena*, *Nigella hispanica*, *Nigella integrifolia*, *Nigella nigellastrum*, *Nigella orientalis*, dan *Nigella sativa* (Anonymous, 2009).

2.1.3 Kandungan Kimia dan Manfaat Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)

Secara umum, biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) mengandung substansi minyak padat (*fixed oil*) (asam lemak tak jenuh, termasuk arachidic dan eicosadienoic), protein, alkaloid, saponin dan minyak esensial (*essential oil*). Minyak esensial pada biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) terdiri dari beberapa komponen, yaitu thymoquinone (27,8%-57%), p-cymene (7,1%-15,5%), carvacrol (5,8%-11,6%), t-anethole (0,25%-2,3%), 4-terpineol (2,0%-6,6%) dan longifoline (1,0%-8,0%) (Ilhan dan Seclin, 2005).

Jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) telah digunakan sebagai pengobatan herbal sejak 2000-3000 tahun lalu dan tercatat dalam banyak literatur kuno mengenai ahli pengobatan terdahulu seperti Ibnu Sina, Al-Biruni, Al-Antiki, Ibnu Qayyim dan Al-Baghdadi. Ibnu Sina, dalam bukunya "*Al-Qonun fith Thibb*", menyampaikan bahwa jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) dapat meningkatkan energi dan membantu masalah kelelahan (Sulaiman, 2008). Secara tradisional, di kawasan Timur Tengah dan Asia Barat, jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) juga banyak digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti hipertensi, diabetes, masalah pernafasan, sakit perut dan saluran pencernaan (Wahyuni, 2009).

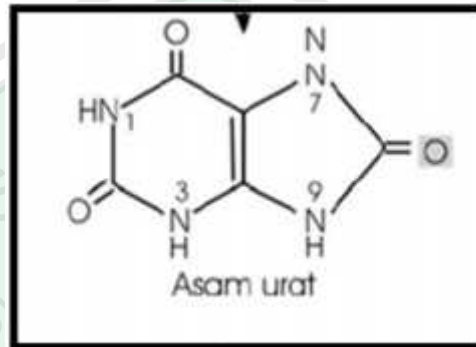
Dari berbagai penelitian, dilaporkan bahwa jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) mempunyai sifat anti inflamasi (Mutabagani dan El-Mahdi, 1997), antioksidan (Mansour, *et al.*, 2002), mengurangi endapan kalsium oksalat pada tubulus ginjal dan mampu memperbaiki kerusakan sel pada ginjal (Hadzadeh, *et al.*, 2008), meningkatkan motilitas dan jumlah sperma (Mohammad, *et al.*, 2009), dan mempunyai efek anti aterogenik pada penderita hiperkolesterolemik dengan cara menurunkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan kadar kolesterol HDL (Bhatti, *et al.*, 2009).

Selain itu, jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) juga memiliki aktivitas hepatoprotektor. Hasil penelitian yang dipublikasikan dalam majalah *Ehno Medicine*, Februari 2003 tercatat bahwa minyak jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) dapat mencegah penghancuran sel-sel hepar akibat terjadinya infeksi oleh cacing bilharzia. Sedangkan hasil penelitian Dr. Ghomidi yang dipublikasikan dalam majalah *Am J Clin Med*, Mei 2003, mengungkapkan bahwa pemberian emulsi jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) mampu mengurangi pengaruh beracun dari zat *carbon tetrachloride* terhadap hepar (Sulaiman, 2008).

2.2 Asam Urat

Asam urat (*uric acid*) adalah suatu senyawa alkaloida turunan purin (*xanthine*). Senyawa yang ditemukan pertama kali oleh Scheele pada tahun 1776 ini merupakan produk akhir dari metabolisme nitrogen pada burung dan hewan melata. Asam urat merupakan kristal putih, tidak berbau dan berasa, mengalami dekomposisi dengan pemanasan menjadi asam sianida (HCN), sangat sukar larut

dalam air, larut dalam gliserin dan alkali. Asam urat dihasilkan oleh setiap makhluk hidup akibat proses metabolisme utama yaitu suatu proses kimia dalam inti sel yang berfungsi menunjang kelangsungan hidup (gambar 2.4) (Mutiasari, 2009).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Asam Urat (Rodwell, 2006)

2.2.1 Pembentukan Asam Urat

Asam urat terbentuk sebagai akibat dari katabolisme (pemecahan) purin, salah satu basa nitrogen yang terdapat pada DNA. Purin awalnya diurai menjadi hipoxanthin. Reaksi tersebut kemudian dikatalisis oleh enzim xanthine oxidase. Hipoxanthin kemudian diubah menjadi xanthine. Xanthine ini yang kemudian diubah menjadi asam urat. Proses oksidasi tersebut melibatkan oksidasi oksigen sebagai akseptor (penerima) elektronnya. Selain terbentuk xanthine dan asam urat, akibat oksidase itu juga terbentuk superoksida radikal dan hydrogen peroksida (Kristanti, 2003).

Metabolisme pembentukan asam urat berlangsung di hepar. Asam urat sendiri sebenarnya bukan senyawa yang berbahaya bagi tubuh karena ia dapat diekskresikan dari tubuh secara alami. Mekanisme ekskresi melibatkan ginjal dan

usus. Asam urat yang dibentuk di hepar disekresikan ke ginjal. Di ginjal, terjadi proses penyaringan. Asam urat adalah salah satu yang disaring. Proses penyaringan di ginjal ini bertujuan untuk mengurangi kadar asam urat tubuh agar tetap stabil (Kristanti, 2003).

Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan. Asam urat mempunyai peran sebagai antioksidan bila kadarnya tidak berlebihan, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan. Asam urat yang berlebih akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan gout (Lelyana, 2008).

Keadaan kadar asam urat pada tubuh berlebih dikenal sebagai hiperurisemia. Keadaan hiperurisemia ini menyebabkan keabnormalan metabolisme tubuh. Dua hal yang paling utama adalah meningkatnya sintesis purin dan menurunnya kemampuan ginjal dalam menyaring asam urat. Bila sintesis purin meningkat dan kemampuan ginjal menurun, maka konsentrasi asam urat juga semakin meningkat. Pada jumlah yang sangat berlebihan, asam urat tak lagi mampu ditampung dalam jaringan sehingga terbentuk kristal monosodium urat. Kristal dapat terbentuk pada jaringan bawah kulit, persendian, maupun ginjal (Kristanti, 2003).

Keadaan hiperurisemia akan beresiko timbulnya arthritis gout, nefropati gout, batu ginjal, gangguan fungsi ginjal hingga kondisi gagal ginjal kronik, gangguan fungsi jantung dan mata. Hiperurisemia juga diduga menjadi faktor risiko hipertensi, aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Hidayat, 2009).

Gambaran klinik penyakit hiperurisemia menurut Hidayat (2009) adalah sebagai berikut :

1. Hiperurisemia asimptomatik

Hiperurisemia asimptomatik adalah keadaan hiperurisemia tanpa adanya manifestasi klinik gout. Fase ini berakhir ketika muncul serangan akut arthritis gout.

2. Arthritis gout, meliputi 3 stadium yaitu:

a. Arthritis gout akut

Gejala yang muncul ialah radang sendi yang sangat akut dan timbul sangat cepat dalam waktu singkat. Keluhan monoartikuler berupa nyeri, bengkak, merah dan hangat, disertai keluhan sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah, disertai leukositosis dan peningkatan laju endap darah. Sedangkan gambaran radiologis hanya didapatkan pembengkakan pada jaringan lunak periartikuler. Selanjutnya, serangan dapat mengenai sendi-sendi yang lain seperti pergelangan tangan atau kaki, jari tangan atau kaki, lutut dan siku, atau bahkan beberapa sendi sekaligus.

b. Stadium interkritikal

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium gout akut, dimana secara klinik tidak muncul tanda-tanda radang akut meskipun pada cairan sendi masih ditemukan kristal urat, yang menunjukkan proses kerusakan sendi. Stadium interkritikal ini bisa berlangsung beberapa tahun dan akan berlanjut ke stadium gout kronik.

c. Arthritis gout kronik

Stadium ini ditandai adanya tofi (endapan seperti kapur di bawah kulit, membentuk tonjolan yang menandai pengendapan kristal asam urat). Timbunan tofi biasa terbentuk di sekitar persendian, seperti siku dan tumit belakang. Timbunan tofi juga dapat terbentuk di beberapa organ lain, seperti miokardium, katup jantung, dan beberapa struktur di organ mata terutama sklera. Pada stadium ini sering disertai batu ginjal sampai penyakit gagal ginjal kronik.

3. Penyakit ginjal

Terdapat tiga bentuk kelainan ginjal yang diakibatkan hiperurisemia dan gout :

- a. Nefropati urat, yaitu deposisi kristal urat di *interstitial medulla* dan *pyramid* ginjal, merupakan proses yang kronik, ditandai dengan adanya sel *giant* di sekitarnya.
- b. Nefropati asam urat, yaitu presipitasi asam urat dalam jumlah yang besar pada duktus kolektivus dan ureter, sehingga menimbulkan keadaan gagal ginjal akut.
- c. Nefrolitiasis, yaitu batu ginjal yang didapatkan pada 10-25% dengan gout primer.

Beberapa faktor yang menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam tubuh menurut Lelyana (2008) adalah :

1. Kandungan makanan tinggi purin karena meningkatkan produk asam urat dan kandungan minuman tinggi fruktose.

2. Ekskresi asam urat berkurang karena fungsi ginjal terganggu misalnya kegagalan fungsi glomerulus sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat dan dapat membentuk kristal asam urat yang akan membentuk sumbatan pada ureter.
3. Penyakit tertentu seperti gout, kanker, kadar abnormal eritrosit dalam darah karena destruksi sel darah merah, polisitemia, anemia pernisiiosa, leukemia, gangguan genetik metabolisme purin, gangguan metabolik asam urat bawaan (peningkatan sintesis asam urat endogen), alkoholisme, gangguan pada fungsi ginjal dan obesitas.
4. Pemakaian obat-obatan diuretik seperti tiazid atau furosemid akan meningkatkan ekskresi cairan tubuh, namun menurunkan ekskresi asam urat pada tubulus ginjal sehingga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah.
5. Pada pemakaian hormonal untuk terapi seperti hormon adrenokortikotropik dan kortikosteroid.
6. Pada keadaan lapar/starvasi selama proses akut dapat juga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah karena terjadi pemecahan sel yang lebih cepat serta adanya ketoasidosis.
7. Kemoterapi kanker (*chemotherapy-induced tumor lisis*) serta pemakaian obat-obatan seperti sitostatika akan terjadi peningkatan katabolik dari protein sehingga inti sel akan mengalami pemecahan lebih cepat dan terjadilah peningkatan kadar asam urat dalam darah.

2.2.2 Ekskresi Asam Urat

Ekskresi total asam urat pada kondisi normal rata-rata berkisar 400-600 mg per 24 jam. Ekskresi asam urat melibatkan filtrasi glomerulus dan resorpsi, kemudian sekresi tubuli sebelum diekskresi. Ekskresi asam urat ini, terutama yang melalui ginjal tergantung pada aliran darah dalam glomerulus dan proses filtrasi, juga oleh fungsi ephitelia (Kurniastuty, 2008).

Proses ekskresi asam urat berkaitan dengan ekskresi urin yang berlangsung melalui tiga tahap yaitu ultrafiltrasi (perpindahan plasma darah dari glomerulus menuju ruang kapsula bowman dengan menembus membran filtrasi), reabsorpsi tubular (perpindahan cairan dari tubulus renalis menuju darah dalam kapiler peritubular) dan sekresi tubular (Soewolo, 2000).

Ultrafiltrasi terjadi karena adanya tekanan filtrasi dari selisih tekanan darah kapiler glomerulus dengan tekanan osmotik koloid darah dan tekanan hidrostatis cairan dalam kapsula bowman. Ultrafiltrasi juga dipengaruhi oleh adanya permukaan filtrasi yang luas, penampang arteriol aferen dan membran filtrasi yang relatif tipis dengan pori-pori yang relatif banyak. Reabsorpsi tubular berlangsung dengan menggunakan energi untuk mentranspor zat-zat dari cairan tubular melintasi sel, masuk ke dalam darah peritubular dan mengembalikannya ke dalam sirkulasi darah umum. Sekresi tubular dilakukan tubulus ginjal dalam tubulus distal untuk memungkinkan ginjal meningkatkan konsentrasi zat-zat yang diekskresikan (Soewolo, 2000).

Ekskresi asam urat menurut Baron (1984) dipengaruhi oleh kemampuan ultrafiltrasi glomerulus dan sekresi rennin tubulus ginjal. Asam urat termasuk

senyawa yang tidak larut dalam air. Proses ekskresi yang terjadi diawali ultrafiltrasi pada glomerulus dan sekresi rennin oleh tubulus ginjal. Proses ultrafiltrasi asam urat pada glomerulus bersamaan dengan senyawa-senyawa lain yang diangkut oleh darah. Mayes (1992) menambahkan ketika melewati piramida glomerulus, tubulus distal ginjal mensekresikan rennin untuk meningkatkan konsentrasi asam urat sehingga terbentuk kristal urat yang kemudian dikeluarkan dan tidak direabsorpsi.

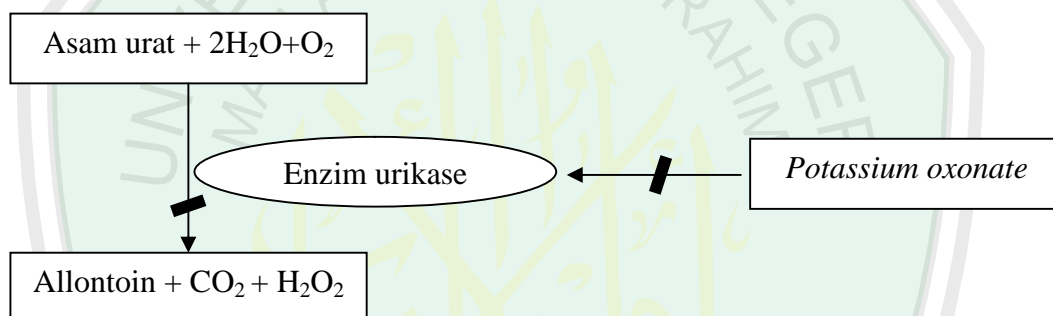
Menurut Guyton (1997), kelancaran ekskresi asam urat berhubungan dengan keseimbangan elektrolit tubuh yang diatur di tubulus ginjal. Proses ini dilakukan dengan mekanisme pemekatan atau pengenceran cairan oleh ginjal, yang dikenal dengan mekanisme “*counter-current*”. Mekanisme ini bertujuan untuk mengatur keseimbangan air dalam tubuh, sehingga cairan yang dibutuhkan tubuh dapat langsung direabsorpsi dan cairan yang tidak dibutuhkan langsung ikut terbuang bersama urin.

2.3 *Potassium oxonate*

Potassium oxonate merupakan garam potassium atau kalium dari asam oxonate. *Potassium oxonate* mempunyai berat molekul 195,18 gram/mol dengan rumus molekul $C_4H_2KN_3O_4$. *Potassium oxonate* bersifat oksidator kuat, teratogen, karsinogen, mutagen, serta mudah mengiritasi mata dan kulit. *Potassium oxonate* akan stabil pada penyimpanan di bawah temperatur normal, memiliki titik didih pada $300^\circ C$ dan bisa dideteksi pada spektra infra merah. Kelarutan *potassium oxonate* dalam air adalah 5 mg/ml pada suhu relatif (Astari, 2008).

Potassium oxonate digunakan sebagai induktor hiperurisemia karena *potassium oxonate* merupakan inhibitor urikase yang kompetitif untuk meningkatkan kadar asam urat dengan jalan mencegah asam urat menjadi allantoin dimana allantoin bersifat larut dalam air dan dapat diekskresi lewat urin, sehingga dengan dihambatnya enzim urikase maka asam urat akan tertumpuk dan tidak tereliminasi dalam bentuk urin (Ariyanti, dkk, 2007).

Adapun mekanisme kerja *potassium oxonate* dalam meningkatkan kadar asam urat adalah sebagai berikut :



Gambar 2.5 Mekanisme Kerja *Potassium Oxonate* Dalam Meningkatkan Kadar Asam Urat (Astari, 2008)

Enzim urikase mengkatalisis penguraian oksidatif asam urat menjadi allantoin. *Potassium oxonate* menghambat asam urat menjadi produk akhir allantoin dengan menghambat kerja enzim urikase. Penghambatan kerja enzim urikase menyebabkan konsentrasi asam urat menjadi tinggi (gambar 2.5) (Astari, 2008).

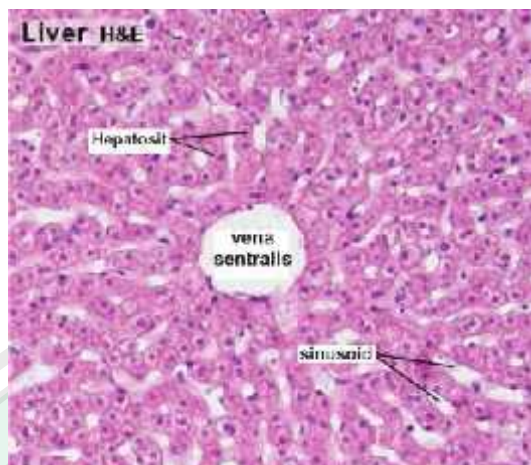
2.4 Hepar

2.4.1 Struktur Hepar

Hepar merupakan organ sekaligus kelenjar terbesar pada hewan tingkat tinggi dan memiliki peran sangat penting dalam proses metabolisme zat makanan, obat dan toksikan (Lu, 1995). Organ hepar berada di rongga abdomen sebelah kanan dan dilindungi oleh tulang iga serta memiliki permukaan bawah yang tidak rata (Price dan Wilson, 1995).

Hepar terbagi menjadi dua lobus utama yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan dibagi menjadi segmen anterior dan posterior oleh fisura segmentalis, sedang pada lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh fisura folsiforme (Price dan Wilson, 1995). Setiap lobus mengandung kurang lebih satu juta lobulus yang dibentuk di sekitar vena sentralis yang bermuara ke dalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava (Guyton, 1997).

Dasar unit fungsional hepar adalah lobulus yang merupakan struktural silindris dengan panjang beberapa millimeter dan garis tengah 0,8-2 mm (Guyton, 1997). Komponen struktural utama hepar adalah hepatosit. Sel epitel ini berkelompok membentuk lempeng yang saling berhubungan. Hepatosit berbentuk polihedral, inti bulat terletak di tengah, nukleolus satu atau lebih dengan kromatin yang menyebar. Diantara sel hepatosit terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid (Junguera, 1998). Sinusoid dibatasi oleh dua jenis sel yaitu sel endotel dan sel kupffer yang mampu memfagositosis bakteri dan benda asing dalam darah (gambar 2.6) (Guyton, 1997).



Gambar 2.6 Struktur Histologi Hepar
(Charlotte, 2002)

Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hepar dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel kupffer melapisi sinusoid hati dan merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial tubuh. Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatica, dan disalurkan melalui vena sentral dan kemudian vena hepatica ke dalam vena cava (Lu, 1995).

2.4.2 Fungsi Hepar

Hepar merupakan organ metabolisme yang terpenting dalam tubuh. Hepar terlibat dalam sintesis, penyimpanan dan metabolisme banyak senyawa endogen, termasuk obat dan toksin lain dalam tubuh (Akhirunnisa, 2010). Sebagai kelenjar terbesar dalam tubuh, hepar memiliki fungsi yang kompleks. Beberapa fungsi hepar antara lain: pertama untuk metabolisme yaitu hepar berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak hasil absorpsi dari usus halus (Price

dan Wilson, 1995). Fungsi yang kedua sebagai kelenjar endokrin dan eksokrin, dimana sebagai kelenjar endokrin hepar mensekresikan hormon insulin, dan sebagai kelenjar eksokrin hepar mensekresikan empedu. Fungsi ketiga yaitu untuk detoksifikasi, dimana fungsi ini sangat penting dan dikerjakan oleh enzim-enzim hepar yang melakukan oksidasi reduksi dan konjugasi zat-zat yang membahayakan, mengubahnya menjadi zat-zat yang secara fisiologik tidak aktif (Junguera, 1998). Hepar berfungsi mengubah bahan-bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh menjadi bahan yang tidak beracun bagi tubuh. Bahan-bahan toksin tersebut dapat berupa makanan, obat-obatan, pestisida dan lainnya (Dalimartha, 2006). Fungsi keempat yaitu untuk menyimpan metabolit-metabolit. Lipid dan karbohidrat disimpan dalam hepar dalam bentuk lemak dan glikogen. Hepar juga berperan sebagai tempat penyimpanan vitamin A dan B serta heparin (Junguera, 1998).

2.4.3 Kerusakan Hepar

Organ hepar dan ginjal memiliki kapasitas yang tinggi dalam mengikat bahan kimia, sehingga bahan kimia lebih banyak terkonsentrasi pada organ hepar dan ginjal jika dibandingkan dengan organ lainnya. Hal ini berhubungan dengan fungsi hepar dan ginjal dalam mengeliminasi toksikan dari dalam tubuh (Mukono, 2005). Organ hepar sering menjadi organ sasaran toksikan karena beberapa hal. Sebagian besar, zat toksik memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal. Setelah diserap, toksik dibawa oleh vena porta ke hepar. Senyawa toksik dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hepar.

Kerusakan hepar akibat paparan senyawa toksik terlihat pada gambaran histologi sel hepar. Kelainan yang ditimbulkan bersifat akut, sub akut ataupun kronis (Lu, 1995),

Menurut Mukono (2005), organ ginjal dan hepar mempunyai kemampuan untuk mengeluarkan toksikan dari dalam tubuh, akan tetapi organ hepar memiliki kapasitas yang lebih tinggi dalam proses biotransformasi toksikan. Hepar berperan menghilangkan senyawa toksik dari darah setelah diabsorpsi pada saluran pencernaan, sehingga dapat dicegah distribusinya ke bagian lain dari tubuh.

Murray (2003) menyebutkan bahwa sel hepar memiliki keterbatasan dalam mendetoksifikasi bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh, sehingga bahan tersebut tertimbun di dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel hepar. Syahrizal (2008) dan Oktavianti (2005) menambahkan, sel hepar yang sering mengalami kerusakan akibat bahan toksik adalah vena sentralis, sinusoid, dan sel hepatosit. Kerusakan sel hepar tersebut dapat dilihat dari hasil pemeriksaan histologis berupa terbentuknya degenerasi, nekrosis, karioreksis, dan kariolisis, sedangkan pemeriksaan secara biokimia berupa kadar SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase).

Degenerasi adalah perubahan-perubahan morfologik akibat jejas-jejas non fatal dan perubahan-perubahan tersebut masih dapat pulih (*reversible*). Tetapi apabila berjalan lama dan derajatnya berlebih, akhirnya mengakibatkan kematian sel (nekrosis). Pada sel yang mengalami degenerasi, perubahan morfologi yang sering dijumpai adalah penimbunan air dalam sel sehingga terjadi pembengkakan sel (Price dan Wilson, 1995).

Nekrosis adalah kematian hepatosit. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut (Lu, 1995). Ciri nekrosis ialah tampaknya sel disertai reaksi radang. Nekrosis merupakan tingkat lanjut dari degenerasi dan sifatnya *irreversible* (Akhirunnisa, 2010). Bila sel mengalami kematian (nekrosis) biasanya inti sel yang mati menyusut, batasnya tidak teratur dan berwarna gelap (piknosis). Kemungkinan lain, inti dapat hancur dan meninggalkan zat kromatin yang tersebar di dalam sel (karioreksis). Akhirnya pada beberapa keadaan, inti yang mati kehilangan kemampuan untuk diwarnai dan menghilang (kariolisis) (Price dan Wilson, 1995).

2.5 Gambaran Umum Mencit

Klasifikasi mencit (*Mus musculus*) menurut Jasin (1984) adalah sebagai berikut :

Phylum : Chordate

Classis : Mamalia

Order : Rodentia

Familia : Muridae

Genus : Mus

Species : *Mus musculus*

Mencit (*Mus musculus*) dipilih menjadi subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Meskipun mencit (*Mus musculus*) mempunyai struktur fisik dan anatomi yang berbeda dengan manusia, tetapi mencit (*Mus*

musculus) mempunyai ciri fisiologi dan biokimia yang hampir menyerupai manusia (Syahrin, 2006).

Mencit (*Mus musculus*) yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan galur *Swiss Albino Mice* (SAM). Menurut Sriutami (1989), mencit (*Mus musculus*) galur SAM memiliki imunitas yang tinggi terhadap sisa hasil metabolisme tubuh yang tidak digunakan lagi. Diantaranya urea, amonia dan asam urat. Sedangkan pemilihan mencit (*Mus musculus*) jantan berdasarkan pada kondisi hormonal pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang lebih stabil jika dibandingkan dengan betina, karena mencit (*Mus musculus*) betina mengalami perubahan kondisi hormonal pada masa-masa tertentu seperti pada masa estrus, masa kehamilan dan menyusui (Ariyanti, dkk, 2007).

2.6 Pemanfaatan Tanaman Obat Dalam Tradisi Islam

Islam adalah agama yang membawa petunjuk demi kebahagiaan dan kesejahteraan umat manusia. Salah satunya adalah petunjuk untuk menjalankan hidup sehat yang dimulai dari menjaga kebersihan dan menjaga makanan. Allah SWT sangat peduli terhadap masalah makanan dan aktivitas makan makhluk-Nya. Allah SWT memerintahkan makan kepada manusia dengan tujuan agar manusia dapat bertahan hidup dan dapat melaksanakan tugas-tugasnya baik sebagai hamba Allah SWT maupun sebagai khalifah di bumi dengan sebaik-baiknya. Anjuran untuk memperhatikan makanan terdapat dalam Surat 'Abasa ayat 24 yang berbunyi:

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ ۚ

Artinya: Hendaklah manusia memperhatikan makanannya (QS. ‘Abasa : 24).

Walaupun perintah dalam ayat ini bersifat umum, namun secara khusus dipahami adanya anjuran untuk memilih makanan yang memenuhi syarat kesehatan (Al-Jauziyah, 2008). Di dalam agama Islam, kita diajarkan untuk makan makanan yang bukan saja halal, namun juga baik untuk kesehatan tubuh (*halalan thayyiban*). Sebagaimana disebutkan dalam Surat Al-Maidah ayat 88 sebagai berikut:

وَكُلُوا مِمَّا رَزَقَكُمُ اللَّهُ حَلَالًا طَيِّبًا ۚ وَاتَّقُوا اللَّهَ الَّذِي أَنْتُمْ بِهِء مُؤْمِنُونَ

Artinya: Dan makanlah makanan yang halal lagi baik dari apa yang Allah telah rezezikikan kepadamu, dan bertakwalah kepada Allah yang kamu beriman kepada-Nya (QS. Al-Maidah : 88).

Menurut Shihab (2001) dalam tafsir Al-Misbah, yang dimaksud dengan kata “makan” dalam ayat ini adalah segala aktivitas manusia. Pemilihan kata “makan”, di samping karena makan merupakan kebutuhan pokok manusia, juga karena makanan mendukung aktivitas manusia. Tanpa makan, manusia lemah dan tidak dapat melakukan aktivitas.

Ayat tersebut berisi tentang perintah Allah SWT untuk manusia agar selalu berpegang teguh pada prinsip *halalan thayyiban* dalam memilih makanan yang akan dimakan karena makanan yang masuk ke dalam tubuh manusia akan menentukan pola pikir, pertumbuhan, kejiwaan, dan kesehatan manusia. Menurut Shihab (2001), makanan yang diperintahkan untuk dimakan adalah yang memenuhi kedua syarat tersebut (*halalan thayyiban*), karena tidak semua

makanan yang halal otomatis baik. Ada makanan yang halal tetapi tidak bergizi, sehingga makanan tersebut menjadi kurang baik.

Kata *halalan* menurut bahasa berarti lepas atau tidak terikat. Kata *halalan* berarti hal-hal yang dibolehkan karena bebas dari atau tidak terikat dengan ketentuan-ketentuan yang melarangnya. Sedangkan menurut ilmu pangan, makanan halal dapat diartikan sebagai makanan yang boleh dikonsumsi, diproduksi dan dikomersialkan. Sedangkan kata *thayyiban* menurut bahasa berarti lezat, baik, sehat, menentramkan, paling utama. Dalam konteks makanan, kata *thayyib* berarti makanan yang tidak tercampur benda najis, tidak kotor dari segi zatnya, tidak rusak (kadaluwarsa) dan tidak terkontaminasi dengan kuman penyakit (Astuti, 2009).

Menurut Shihab (2007), yang dimaksud Al-Qur'an dengan kata *thayyib* adalah makanan yang baik menurut penelitian para ahli atau dengan kata lain makanan yang bergizi, karena makanan yang bergizi mempunyai peran yang besar dalam membina dan mempertahankan kesehatan. Astuti (2009) menyatakan bahwa *thayyib* juga berarti makanan yang sehat dan proporsional (sesuai dengan kebutuhan, tidak berlebih dan tidak kurang).

Allah SWT melarang manusia untuk makan berlebih karena tidak baik bagi kesehatan, sebagaimana disebutkan dalam Al-Qur'an surat Al-Maidah ayat 87 sebagai berikut:

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا لَا تُحَرِّمُوا طَيِّبَاتِ مَا أَحَلَّ اللَّهُ لَكُمْ وَلَا تَعْتَدُوا إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ الْمُعْتَدِينَ ﴿٨٧﴾

Artinya: Hai orang-orang yang beriman, janganlah kamu haramkan apa-apa yang baik yang telah Allah halalkan bagi kamu, dan janganlah kamu melampaui batas. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang melampaui batas (QS. Al-Maidah : 87).

Dalam ayat tersebut ditegaskan larangan menyempitkan diri dengan mengharamkan sesuatu yang halal dan larangan berlebih-lebihan dalam memanfaatkan sesuatu yang halal, termasuk dalam hal makanan (Abdullah, 2007). Berlebih-lebihan dalam makanan tidak diperbolehkan dalam agama, karena menurut Al-Jauziyah (2008), makanan dapat merugikan dan merubah fungsi normal tubuh jika jumlahnya berlebihan. Selain itu, diketahui juga bahwa sebagian besar penyakit terjadi karena konsumsi makanan yang berlebihan. Seperti penyakit asam urat yang diakibatkan oleh terlalu banyak mengkonsumsi makanan yang mengandung purin.

Penyakit asam urat (hiperurisemia) adalah suatu kondisi dimana kadar asam urat dalam tubuh tinggi. Kondisi ini dapat menyebabkan penimbunan kristal asam urat. Apabila penimbunan kristal itu terbentuk pada sendi akan terjadi penyakit gout dan jika terbentuk pada ginjal akan terjadi batu ginjal.

Kaum Muslim meyakini bahwa semua penyakit datangnya dari Allah SWT dan Allah SWT juga yang akan menyembuhkan. Sebagaimana disebutkan dalam surat Asy-Syu'ara' ayat 80 sebagai berikut:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya: Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku (QS. Asy-Syu'ara' : 80).

Shihab (2002), dalam tafsir Al-Misbah menyatakan bahwa yang melakukan penyembuhan terhadap suatu penyakit adalah Allah SWT. Namun bukan berarti upaya penyembuhan terhadap suatu penyakit tidak diperlukan. Rasulullah SAW telah memerintahkan umatnya untuk berobat ketika menderita penyakit sebagaimana dalam hadits yang diriwayatkan oleh Jabir r.a :

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: Setiap penyakit ada obatnya, maka apabila obat telah mengenai suatu penyakit ia akan sembuh dengan izin Allah SWT (HR. Muslim).

Al-Hanafi (2006) menyatakan bahwa Rasulullah SAW menganjurkan umatnya untuk berikhtiar dengan cara berobat ketika ditimpa penyakit agar tidak hanya sebatas tawakal kepada Allah SWT atas apa yang dideritanya. Pengobatan penyakit yang diderita merupakan jalan ikhtiar, sedangkan penyembuhan penyakitnya adalah takdir Allah SWT. Hal ini sesuai dengan pendapat ulama' as-sholeh " نسان بالتخيير والله بالتقدير ", manusia adalah sebatas berusaha dan Allah SWT yang menentukannya.

Berkaitan dengan penyakit dan penyembuhannya, Allah SWT telah menyediakan berbagai macam tumbuhan yang bermanfaat dan dapat digunakan sebagai obat, sebagaimana disebutkan dalam Al-Qur'an surat Tahaa ayat 53-54 sebagai berikut:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّنْ نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾ كُلُوا وَارْعَوْا أَنْعَمَكُمُ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿٥٤﴾

Artinya : *“Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan, maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu, terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang berakal”* (QS. Tahaa: 53-54).

Ayat ini menjelaskan kekuasaan Allah SWT dalam penciptaan berbagai tumbuhan dengan bermacam-macam jenis, bentuk, rasa, warna, dan manfaatnya untuk memenuhi kebutuhan manusia. Diantaranya ada yang menjadi makanan manusia dan ada pula yang dapat menjadi obat (Shihab, 2002).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat telah dilakukan sejak zaman Rasulullah SAW. Beberapa tumbuhan yang biasa digunakan Rasulullah SAW untuk pengobatan antara lain adalah buah kurma, buah tin, kismis, mentimun, delima, apel, pir, anggur, kelabat, adas, daun bidara, daun seledri, bawang putih, bawang merah, jahe, jintan hitam, dan mawar (Al-Idrus, 2009).

Penggunaan tumbuhan sebagai obat tampak ketika Rasulullah SAW mengobati radang perut dengan memakan mentimun yang dicampur dengan buah kurma (Basith, 2004). Pengobatan dengan buah kurma juga tampak ketika Rasulullah SAW menyuruh Saad bin Abi Waqash r.a yang sedang sakit meminum ramuan dari tujuh buah kurma yang ditumbuk beserta bijinya. Di dalam haditsnya Rasulullah SAW menyebutkan bahwa air daun seledri dapat menyembuhkan mata. Imam Ja'far Ash-Shadiq juga menyebutkan manfaat daun seledri untuk menghentikan pendarahan dan menurunkan tekanan darah. Rasulullah SAW menganjurkan umatnya untuk memakan buah tin dan kismis. Buah tin dapat menambah kekuatan seksual, mengobati bawahir, rematik, dan rasa tak nyaman di

dalam tubuh. Sedangkan kismis dapat menyehatkan badan menguatkan syaraf dan menghilangkan letih (Al-Idrus, 2009).

Biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) juga digunakan pada zaman Rasulullah SAW untuk mengobati berbagai penyakit. Penggunaan biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) sebagai obat pada zaman Rasulullah SAW tampak ketika Muhammad bin Dzuraikh mengeluh kepada Imam Ja'far Ash-Shadiq karena merasakan nyeri di perutnya, maka beliau menganjurkannya untuk memakan jintan hitam (Al-Idrus, 2009). Keutamaan jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) disebutkan dalam hadits Rasulullah SAW yang diriwayatkan oleh Aisyah r.a:

: : إِنَّ هَذِهِ الْحَبَّةَ السَّوْدَاءَ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا مِنَ السَّامِ.

Artinya: “*Sesungguhnya habbatus sauda’ ini mengandung obat segala penyakit kecuali sam. Aku bertanya, apakah sam itu? Beliau menjawab kematian.*” (HR. Bukhari).

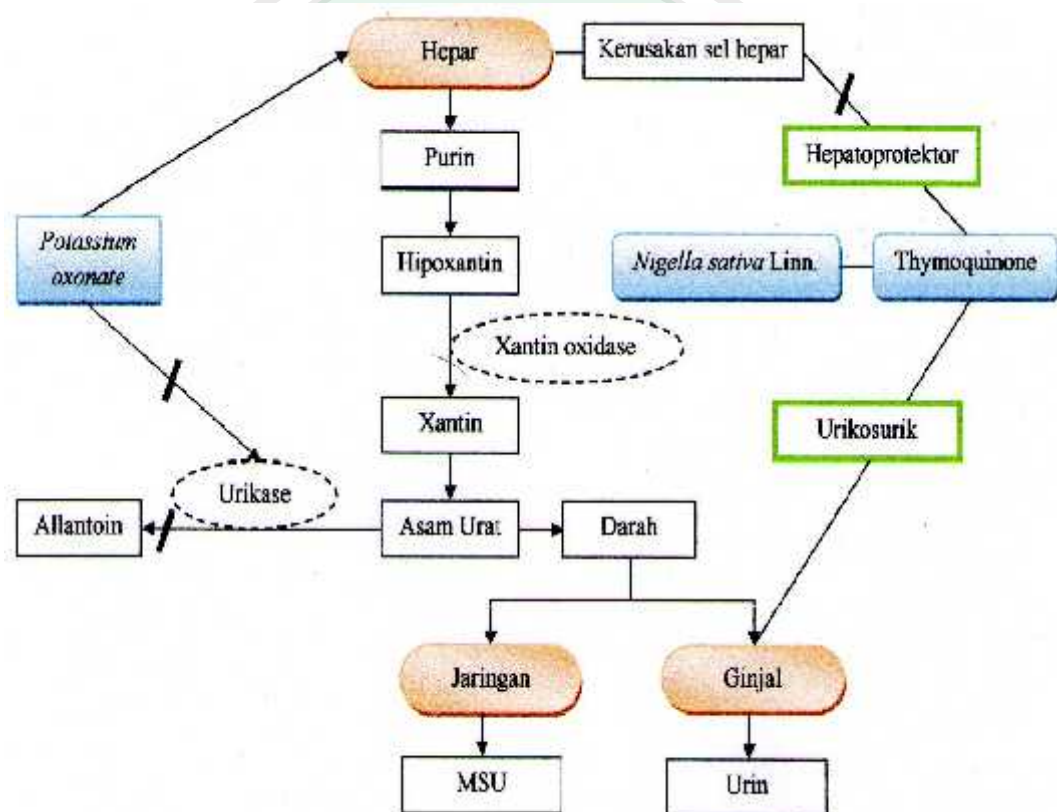
Dari hadits tersebut, Rasulullah SAW telah memberi petunjuk tentang manfaat biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) sebagai obat alami yang dapat menyembuhkan bagi manusia. Maka, pada penelitian ini digunakan biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) sebagai obat alternatif untuk penyembuhan asam urat.

2.7 Kerangka Konseptual Penelitian

Asam urat terbentuk sebagai akibat dari katabolisme (pemecahan) purin, salah satu basa nitrogen yang terdapat pada DNA. Purin awalnya diurai menjadi hipoxanthin. Reaksi tersebut dikatalisis oleh enzim xanthine oxidase. Hipoxanthin diubah menjadi xanthine dan kemudian xanthine diubah menjadi asam urat. Metabolisme pembentukan asam urat berlangsung di hepar. Asam urat yang dibentuk di hepar disekresikan ke ginjal. Asam urat sebenarnya bukan senyawa yang berbahaya bagi tubuh karena dapat diekskresikan dari tubuh secara alami. Akan tetapi, pada jumlah yang sangat berlebihan, asam urat tak lagi mampu ditampung sehingga terbentuk kristal monosodium urat. Kristal dapat terbentuk pada jaringan bawah kulit, persendian, maupun ginjal (Kristanti, 2003). Selain itu, kadar asam urat yang berlebih di dalam tubuh bersifat prooksidatif dan dapat menyebabkan kerusakan (gambar 2.7) (Siska, 2009).

Potassium oxonate digunakan sebagai induktor hiperurisemia. *Potassium oxonate* menghambat kerja enzim urikase yang berperan mengubah asam urat menjadi produk akhir allantoin. Penghambatan kerja enzim urikase oleh *potassium oxonate* dapat mengakibatkan kondisi hiperurisemia (asam urat tinggi) (Astari, 2008). Selain meningkatkan konsentrasi asam urat dalam tubuh, induksi *potassium oxonate* juga dapat merusak organ hepar yang berperan sebagai organ detoksifikasi yang akan mengeliminasi toksikan dari dalam tubuh (gambar 2.7) (Nugroho, dkk, 2006).

Jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) biasa digunakan sebagai pengobatan berbagai macam penyakit. Biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) mengandung senyawa timokuinon. Senyawa aktif timokuinon diketahui dapat membantu pengeluaran asam urat lewat urin (Bhatti, *at al*, 2009) dan telah terbukti memiliki efek hepatoprotektor (gambar 2.7) (Ilhan dan Seclin, 2005).



Gambar 2.7 Kerangka Konseptual Penelitian